

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT 10/531

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY  
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference ONF-4364PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/JP2002/010828	International filing date ( <i>day/month/year</i> ) 18 October 2002 (18.10.2002)	Priority date ( <i>day/month/year</i> )
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 471/20, 471/10, A61K 31/527, A61P 11/06, 17/00, 11/00, 13/12, 1/16, 19/02, 29/00, 17/06, 27/06, 27/02, 9/00, 25/00, 1/04, 31/00, 3/10, 37/00, 37/06, 35/04, 31/18, 43/00		
Applicant ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

<p>1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p>3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:</p> <p>a. <input type="checkbox"/> (<i>sent to the applicant and to the International Bureau</i>) a total of _____ sheets, as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).</li> <li><input type="checkbox"/> sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.</li> </ul> <p>b. <input checked="" type="checkbox"/> (<i>sent to the International Bureau only</i>) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) Disc 1, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).</p> <p>4. This report contains indications relating to the following items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Box No. I Basis of the report</li> <li><input type="checkbox"/> Box No. II Priority</li> <li><input type="checkbox"/> Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</li> <li><input type="checkbox"/> Box No. IV Lack of unity of invention</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Box No. VI Certain documents cited</li> <li><input type="checkbox"/> Box No. VII Certain defects in the international application</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Box No. VIII Certain observations on the international application</li> </ul>
--

Date of submission of the demand 16 April 2004 (16.04.2004)	Date of completion of this report 28 October 2004 (28.10.2004)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer

BEST AVAILABLE COPY

## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/JP2002/010828

## Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

This report is based on translations from the original language into the following language \_\_\_\_\_, which is language of a translation furnished for the purpose of:

- international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
- publication of the international application (under Rule 12.4)
- international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

The international application as originally filed/furnished

the description:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed/furnished

pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_

pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_

the claims:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed/furnished

pages\* \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement) under Article 19

pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_

pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_

the drawings:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed/furnished

pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_

pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_

a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3.  The amendments have resulted in the cancellation of:

- the description, pages \_\_\_\_\_
- the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- the drawings, sheets/figs \_\_\_\_\_
- the sequence listing (*specify*): \_\_\_\_\_
- any table(s) related to sequence listing (*specify*): \_\_\_\_\_

4.  This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- the description, pages \_\_\_\_\_
- the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- the drawings, sheets/figs \_\_\_\_\_
- the sequence listing (*specify*): \_\_\_\_\_
- any table(s) related to sequence listing (*specify*): \_\_\_\_\_

\* If item 4 applies, some or all of these sheets must be marked "unrevised."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

**Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	2	YES
	Claims	1, 3-5	NO
Inventive step (IS)	Claims	2	YES
	Claims	1, 3-5	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-5	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations (Rule 70.7)**

**Documents:**

Document 1: Chemical Abstracts, 2000, Vol. 132, No. 12, 145995g (& Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2000, Vol. 10, No. 1, pages 125-129)

Document 2: Chemical Abstracts, 1998, Vol. 128, No. 13, 154093f (& HU, 76345, A)

Document 3: JP, 57-14588, A

Document 4: JP, 57-14590, A

Document 5: Masatoshi Yamato, et al., Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1981, Vol. 29, No. 12, pages 3494-3498

Document 6: JP, 55-143980, A

Document 7: JP, 49-49977, A

Document 8: Chemical Abstracts, 1966, Vol. 64, 8204h, 8205a-h, 8206a-f (& NL, 65004628, A)

Document 9: Chemical Abstracts, 1972, Vol. 77, 48151s (& Armyanskii Khimicheskii Zhurnal, 1972, Vol. 25, No. 2, pages 163-167)

Document 10: US, 2001/039286, A1

Document 11: WO, 01-58867, A2

Document 12: WO, 01-09138, A2 (& JP, 2003-506377, A)

Document 13: WO, 02-13824, A1

Document 14: JP, 2001-278886, A

Document 15: JP, 2001-302633, A

Document 16: WO, 00-66551, A1 (& JP, 2001-11073, A)

Document 17: US, 5962462, A

Document 18: WO, 98-25605, A1

Document 19: WO, 00-42852, A1 (& JP, 2002-535256, A)

Document 20: WO, 99-37651, A1 (& JP, 2002-501072, A)

Document 21: Paul E. Finke, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001, Vol. 11, No. 18, pages 2469-2473

Document 22: Tara Mirzadegan, et al., Journal of Biological Chemistry, 2000, Vol. 275, No. 33, pages 25562-25571

## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.  
PCT/JP02/10828

## Box No. VI Certain documents cited

## 1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
JP 2002-348288 A	04.12.02	28.05.01	Nil

[E, X]

## 2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.  
PCT/JP02/10828

**Box No. VIII Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Very numerous documents describe the compounds corresponding to the general formula (I) of claim 1, and it is very difficult to list all of them.

Therefore, the present written opinion describes opinions concerning the prior art documents relating mainly to the triazaspiro[5,5]undecane derivatives represented by the general formula (I) and those having chemokine/chemokine receptor control action.

**Supplemental Box Relating to Sequence Listing****Continuation of Box No. 1, item 2:**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this report was established on the basis that of:
  - a. type of material
    - a sequence listing
    - table(s) related to the sequence listing
  - b. format of material
    - in written format
    - in computer readable form
  - c. time of filing/furnishing
    - contained in the international application as filed
    - filed together with the international application in computer readable form
    - furnished subsequently to this Authority for the purpose of search and/or examination
    - received by this Authority as an amendment\* on \_\_\_\_\_
2.  In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

\* If item 4 in Box No. I applies, the listing and /or table(s) related thereto, which form part of the basis of the report, may be marked "superseded".

**Supplemental Box**

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: V2

**Explanation:**

The subject matter of claim 1 does not appear to be novel or to involve an inventive step in view of documents 1-10 and 12-22 cited in the ISR.

The subject matter of claim 2 appears to be novel and to involve an inventive step in view of documents 1-22 cited in the ISR.

The subject matter of claim 3 does not appear to be novel or to involve an inventive step in view of documents 1-7, 10, 12 and 20 cited in the ISR.

The subject matter of claim 4 does not appear to be novel or to involve an inventive step in view of documents 12 and 20 cited in the ISR.

The subject matter of claim 5 does not appear to be novel or to involve an inventive step in view of documents 1, 3-7, 10, 12 and 20 cited in the ISR.

Documents 12 and 20 disclose to the effect that a substance having a triazaspiro[5,5]undecane structure as in Example 109 has antagonist activity against chemokine receptor function and is used as a therapeutic agent for diseases in which the said chemokine participates. So, the subject matters of claims 1 and 3-5 are identical with the inventions described in the said documents.

Documents 1-10 describe compounds having a spiropiperidine quinazoline, spiropiperidinophthalazine or 3,7,12,15-tetraaza-8,16-dioxo-5,2,5,2-dispirohexadecane structure and included in the general formula (I) stated in claim 1 of the present application. Furthermore, documents 1, 3-7 and 10 disclose to the effect that the said compounds have anti-inflammatory action, antihistaminic action, antiallergic action, etc.

Documents 13-19, 21 and 22 disclose to the effect that compounds having a spiropiperidine structure are chemokine- or chemokine receptor-binding inhibitors or modulators. Especially, documents 15, 16, 19 and 21 disclose CCR-5.

1531361

## 特許協力条約

PCT

特許性に関する国際予備報告（特許協力条約第二章）

REC'D 18 NOV 2004

WIPO

PCT

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT 36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 ONF-4364 PCT	今後の手続きについては、様式PCT/IPEA/416を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO2/10828	国際出願日 (日.月.年) 18.10.2002	優先日 (日.月.年)
国際特許分類 (IPC) Int. Cl' C07D471/20, 471/10, A61K31/527, A61P11/06, 17/00, 11/00, 13/12, 1/16, 19/02, 29/00, 17/06, 27/06, 27/02, 9/00, 25/00, 1/04, 31/00, 3/10, 37/00, 37/06, 35/04, 31/18, 43/00		
出願人（氏名又は名称） 小野薬品工業株式会社		

1. この報告書は、PCT 35条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。  
法施行規則第57条（PCT 36条）の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 7 ページからなる。

3. この報告には次の附属物件も添付されている。

a  附属書類は全部で \_\_\_\_\_ ページである。

補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面の用紙（PCT規則70.16及び実施細則第607号参照）

第I欄4. 及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙

b  電子媒体は全部で フレキシブルディスク、1 (電子媒体の種類、数を示す)。  
配列表に関する補充欄に示すように、コンピュータ読み取り可能な形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。（実施細則第802号参照）

4. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

第I欄 国際予備審査報告の基礎  
 第II欄 優先権  
 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成  
 第IV欄 発明の單一性の欠如  
 第V欄 PCT 35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明  
 第VI欄 ある種の引用文献  
 第VII欄 國際出願の不備  
 第VIII欄 國際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 16.04.2004	国際予備審査報告を作成した日 28.10.2004
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 星野 紹英 電話番号 03-3581-1101 内線 3402
	4C 3124

## 第I欄 報告の基礎

1. この国際予備審査報告は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎とした。

この報告は、\_\_\_\_\_語による翻訳文を基礎とした。  
それは、次の目的で提出された翻訳文の言語である。

- PCT規則12.3及び23.1(b)にいう国際調査
- PCT規則12.4にいう国際公開
- PCT規則55.2又は55.3にいう国際予備審査

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)

 出願時の国際出願書類 明細書

第 _____	ページ、	出願時に提出されたもの
第 _____	ページ、	付けで国際予備審査機関が受理したもの
第 _____	ページ、	付けで国際予備審査機関が受理したもの

 請求の範囲

第 _____	項、	出願時に提出されたもの
第 _____	項*,	PCT19条の規定に基づき補正されたもの
第 _____	項*,	付けで国際予備審査機関が受理したもの
第 _____	項*,	付けで国際予備審査機関が受理したもの

 図面

第 _____	ページ/図、	出願時に提出されたもの
第 _____	ページ/図*、	付けで国際予備審査機関が受理したもの
第 _____	ページ/図*、	付けで国際予備審査機関が受理したもの

 配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3.  振正により、下記の書類が削除された。

<input type="checkbox"/> 明細書	第 _____	ページ
<input type="checkbox"/> 請求の範囲	第 _____	項
<input type="checkbox"/> 図面	第 _____	ページ/図
<input type="checkbox"/> 配列表(具体的に記載すること)		
<input type="checkbox"/> 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること)		

4.  この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した振正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その振正がされなかつたものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

<input type="checkbox"/> 明細書	第 _____	ページ
<input type="checkbox"/> 請求の範囲	第 _____	項
<input type="checkbox"/> 図面	第 _____	ページ/図
<input type="checkbox"/> 配列表(具体的に記載すること)		
<input type="checkbox"/> 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること)		

\* 4. に該当する場合、その用紙に "superseded" と記入されることがある。

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	2	有
	請求の範囲	1, 3-5	無
進歩性 (I S)	請求の範囲	2	有
	請求の範囲	1, 3-5	無
産業上の利用可能性 (I A)	請求の範囲	1-5	有
	請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

## 文献

1. Chemical abstracts, 2000, Vol. 132, No. 12, 145995g (& Expert Opinion on Therapeutic Patents. 2000, Vol. 10, No. 1, pages 125-129)
2. Chemical abstracts, 1998, Vol. 128, No. 13, 154093f (& HU 76345 A)
3. JP 57-014588 A
4. JP 57-014590 A
5. YAMATO Masatoshi他, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1981, Vol. 29, No. 12, pages 3494-3498
6. JP 55-143980 A
7. JP 49-049977 A
8. Chemical abstracts, 1966, Vol. 64, 8204h, 8205a-h, 8206a-f (& NL 65004628 A)
9. Chemical abstracts, 1972, Vol. 77, 48151s (& Armyanskii Khimicheskii Zhurnal, 1972, Vol. 25, No. 2, pages 163-167)
10. US 2001/039286 A1
11. WO 01/58867 A2
12. WO 01/09138 A2 (& JP2003-506377 A)
13. WO 02/13824 A1
14. JP 2001-278886 A
15. JP 2001-302633 A
16. WO 00/66551 A1 (& JP 2001-011073 A)
17. US 5962462 A
18. WO 98/25605 A1
19. WO 00/42852 A1 (& JP 2002-535256 A)
20. WO 99/37651 A1 (& JP 2002-501072 A)
21. FINKE Paul E.他, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001, Vol. 11, No. 18, pages 2469-2473
22. MIRZADEGAN Tara他, Journal of Biological Chemistry, 2000, Vol. 275, No. 33, pages 25562-25571

(補充欄に続く)

## 第VI欄 ある種の引用文献

## 1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日.月.年)	出願日 (日.月.年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日.月.年)
JP 2002-348288 A 「EX」	04.12.02	28.05.01	なし

## 2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日.月.年)	書面による開示以外の開示に旨及している 書面の日付 (日.月.年)

## 第Ⅴ欄 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

請求の範囲 1 の一般式 (I) に該当する化合物が記載された文献はきわめて多数存在し、それらを全て記載するのは非常に困難である。  
したがって、この見解書では、先の国際調査報告で掲げられた、主として一般式 (I) で示されるトリアザスピロ [5.5] ウンデカン誘導体、又は、ケモカイン/ケモカイン受容体制御作用を有するものに関する先行技術文献について、見解を記した。

## 配列表に関する補充欄

## 第I欄2. の続き

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際予備報告を作成した。

a. タイプ  配列表  
 配列表に関するテーブル

b. フォーマット  書面  
 コンピュータ読み取り可能な形式

c. 提出時期  出願時の国際出願に含まれる  
 この国際出願と共にコンピュータ読み取り可能な形式により提出された  
 出願後に、調査又は予備審査のために、この国際機関に提出された  
 \_\_\_\_\_ 付けで、この国際予備審査機関が補正\*として受理した

2.  さらに、配列表又は配列表に関するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 据足意見：

\*第I欄4. に該当する場合、差替える配列表又は配列表に関するテーブルに "superseded" と記入されることがある。

## 補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

## 第 V 欄の続き

## 説明

請求の範囲 1 に係る発明は、国際調査報告で引用された上記文献 1-10, 12-22 により新規性及び進歩性を有さない。

請求の範囲 2 に係る発明は、国際調査報告で引用された上記文献 1-22 によっては、新規性及び進歩性を否定されない。

請求の範囲 3 に係る発明は、国際調査報告で引用された上記文献 1-7, 10, 12, 20 により新規性及び進歩性を有さない。

請求の範囲 4 に係る発明は、国際調査報告で引用された上記文献 12 及び 20 により新規性及び進歩性を有さない。

請求の範囲 5 に係る発明は、国際調査報告で引用された上記文献 1, 3-7, 10, 12, 20 により新規性及び進歩性を有さない。

上記文献 12 及び 20 には、実施例 109 のようなトリアザスピロ [5.5] ウンデカン構造を有する物質がケモカイン受容体機能のアンタゴニスト活性をもち、該ケモカインが関与する疾患の治療剤として用いられる旨が開示されているから、請求の範囲 1 及び 3-5 に係る発明は、該文献記載の発明と同一である。

同文献 1-10 には、スピロピペリジンキナゾリン、スピロピペリジノフタラジン、又は、3, 7, 12, 15-テトラアザ-8, 16-ジオキソ-5.2.5.2.一ジスピロヘキサデカン構造を有し、本願請求項 1 記載の一般式 (I) に包含される化合物が記載されている。そして、文献 1, 3-7, 10 には、該化合物が抗炎症作用、抗ヒスタミン作用、抗アレルギー作用等を有する旨開示されている。

同文献 13-19, 21 及び 22 には、スピロピペリジン構造を有する化合物がケモカインとケモカイン受容体の結合阻害剤、もしくはモジュレーターである旨が開示されており、特に同文献 15, 16, 19, 21 では CCR-5 に関して開示されている。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**